

**Welche Parameter sind an der
Entstehung der ikterischen
Posttransfusionshepatitis nach
Herzoperationen entscheidend beteiligt?**

Vorgelegt

von

Alfred Thomas

aus

Nürnberg

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik der
Friedrich - Alexander - Universität
Erlangen - Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann

Welche Parameter sind an der Entstehung der
ikterischen Posttransfusionshepatitis nach
Herzoperationen entscheidend beteiligt?

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
dem
Fachbereich Medizin
der
Friedrich - Alexander - Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Alfred Thomas
aus Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Friedrich - Alexander - Universität
Erlangen - Nürnberg



Dekan: Prof. Dr.med. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr.med. K.Th. Schricker

Coreferent: Prof. Dr.med. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Oktober 1975

Herrn Prof. Dr.med. K.Th. Schricker
möchte ich für die vorzügliche Unter-
stützung bei der Ausführung der Arbeit
recht herzlich danken.

Besonderen Dank auch an Herrn Dipl.Math.
Hans Prestele vom Institut für Medizinische
Statistik (Leitung Prof. Dr.med. Lothar
Horbach) für die hervorragende Zusammen-
arbeit während der statistischen Auswertung.

Inhaltsverzeichnis:

	Seite
Einleitung	1
Krankengut und Methodik	2
Statistische Methodik	5
Eigene Ergebnisse und Diskussion	
1. Abhängigkeit der ikterischen PTH von der Zahl der transfundierten Blutkonserven	7
2. Häufigkeit der ikterischen PTH bei Herz- operationen mit und ohne Herzlungenmaschine	9
3. Abhängigkeit der ikterischen PTH von Gerinnungsfördernden Substanzen	10
4. Synopsis der PTH-Parameter: Bluttrans- fusionen, Herzlungenmaschine und Gerinnungsfördernde Substanzen	11
5. Häufigkeit der ikterischen PTH in Abhängig- keit von der Menge an infundierten Ge- rinnungsfördernden Substanzen	19
6. Ikterische PTH und Geschlecht	20
7. Inkubationszeit der ikterischen PTH	26
8. Ikterische PTH und Alter	28
9. Ikterische PTH bei den verschiedenen Herzoperationen	30
10. Ikterische PTH und Blutgruppen	33
11. Blutgruppenverteilung unseres Krankengutes	34
12. Häufigkeit der ikterischen PTH in den Jahren 1965 bis 1972	35
Zusammenfassung	37
Literaturverzeichnis	40
Lebenslauf	43

Einleitung:

Die Posttransfusionshepatitis nach Gabe von Blut oder gerinnungsfördernden Substanzen ist auch heute ein noch nicht völlig gelöstes Problem.

Besonders nach Herzoperationen ist in den vergangenen Jahren über relativ hohe Zahlen von Posttransfusionshepatitiden berichtet worden (8,26,20,22,24,25).

Trotz Hämagglutinationstests und empfindlicher radioimmunologischer Methoden zum Nachweis des Hepatitis-B-Antigens, kann man auch heute nicht alle infizierten Blutkonserven oder gerinnungsfördernde Substanzen ausschließen, da solche Konserven auch unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze von Hepatitis-B-Antigen noch infektiös sein können (1,10).

Auch der non-parenterale Infektionsweg wird in letzter Zeit stärker diskutiert und gewinnt zunehmend mehr an Bedeutung (3,16).

Da mit chemischen und immunologischen Methoden das Hepatitisrisiko nicht völlig ausgeschlossen werden kann, ist es besonders wichtig, den quantitativen Einfluß einzelner Hepatitisparameter (Bluttransfusionen, gerinnungsfördernde Substanzen, non-parenteraler Infektionsweg) auf die Hepatitisinzidenz zu kennen, um diese senken zu können.

Das Ziel dieser Arbeit war es deshalb, in einer katanestischen Studie an einem umfangreichen Krankengut, exakte Zahlen über die Häufigkeit der ikterischen Posttransfusionshepatitis nach Herzoperationen zu gewinnen, unter der besonderen Berücksichtigung der quantitativen Einflüsse von gerinnungsfördernden Substanzen, Bluttransfusionen, der Herzlungenmaschine u.a.

Krankengut und Methodik

Unser Krankengut umfaßt 1672 Patienten, die in der chirurgischen Universitätsklinik Erlangen von 1965 bis 1972 am Herzen operiert wurden.

Zur katamnestischen Erhebung der Häufigkeit der ikterischen Posttransfusionshepatitis und ihre Abhängigkeit von verschiedenen Parametern sind wir folgendermaßen vorgegangen:

A) In einer Kartei haben wir die für unsere Fragestellung relevanten Daten der Patienten gefaßt:

- 1) Name, Alter, Operationsjahr
- 2) Blutgruppe: ABO- und Rh-System
- 3) postoperative Diagnose
- 4) Art der Operation
- 5) Operation mit/ohne Herzlungenmaschine (HLM)
- 6) Zahl der transfundierten Blutkonserven (direkt transfundiert + als Füllung der Herzlungenmaschine)
Eine Transfusionseinheit betrug 540ml ACD-Vollblut oder 250ml Erythrozytenkonzentrat.
- 7) siehe nächste Seite!

Krankengut und Methodik

7) Gabe von Gerinnungsfördernden Substanzen (GFS):

j a / n e i n,

wenn ja, dann Art der GFS und Menge in Einheiten.

Als Gerinnungsfördernde Substanzen wurden gegeben:

Cohn-I-Fraktion, Fibrinogen, ACC 76, Partieller-Prothrombin-Komplex.

Unabhängig von der Art haben wir als eine Einheit GFS definiert:

1 Einheit GFS = 100ml Cohn-I-Fraktion (enthält: 1/2g Fibrinogen, 100E Faktor VIII, Faktor XIII und den "Antiblutungsfaktor")

oder

1 Einheit GFS = 1g Fibrinogen

oder

1 Einheit GFS = 100mg ACC 76 (enthält die Faktoren V, VII, IX, X .)

oder

1 Einheit GFS = 10ml Partieller-Prothrombin-Komplex (enthält: 500E der Faktoren II, IX und X)

Diese bei uns verwendeten Gerinnungsfördernden Substanzen wurden nicht selbst hergestellt, sondern waren ausschließlich kommerzielle Produkte.

Krankengut und Methodik

B) In einer Fragebogenaktion haben wir insgesamt 2072 Patienten, die am Herzen operiert wurden, angeschrieben und um Mitteilung gebeten, ob innerhalb eines Jahres nach der Operation eine Gelbsucht aufgetreten sei. Wenn ja, sollten Beginn und Dauer der Gelbsucht und der behandelnde Arzt angegeben werden. Beim Auftreten eines Ikterus wurden zur Diagnosesicherung die Unterlagen des Hausarztes, bzw. die Krankenhausunterlagen eingesehen.

Patienten, die während der Operation oder während des stationären Aufenthaltes ad exitum kamen (keiner starb an einer Posttransfusionshepatitis), blieben unberücksichtigt.

Die Todesursache wurde bei all denjenigen Patienten ermittelt, die während der ersten 8 Monate nach der Operation verstarben. Ein Patient kam durch eine schwere ikterische Posttransfusionshepatitis ums Leben. Die anderen Patienten, die meist an Herzinsuffizienz verstarben, wurden für unsere Fragestellung als nicht relevant angesehen.

Tabelle 1: Ergebnis der Fragebogenaktion

2072 angeschriebene Patienten

1672 Rückantworten = 81%

93 Gelbsuchtfälle insgesamt

77 ikterische Hepatitiden innerhalb der Inkubationszeit*

76 davon ikterische Posttransfusionshepatitiden (PTH)

16 Ikterusfälle anderer Genese: Hämolyse, Stauungsleber, Cholangitis, Cholelithiasis, chron. Leberleiden

5 zufällig miterfaßte anikterische PTH

* Eine ikterische Hepatitis trat bei einem Patienten auf, der weder Bluttransfusionen noch Gerinnungsfördernde Substanzen erhielt.

Statistische Methodik

Die statistische Auswertung erfolgte in enger Zusammenarbeit mit Herrn Dipl.-Math. Hans Prestele vom Institut für Medizinische Statistik der Universität Erlangen-Nbg. (Leitung: Prof.Dr.Loثار Horbach)

Wir haben die meisten Tabellen nach dem Prinzip der als Beispiel angegebenen Vierfeldertafel aufgebaut und den χ^2 -Test durchgeführt.

Beispiel: Untersuchung über die Abhängigkeit der ikterischen PTH-Rate vom Rhesusfaktor

Blutgruppe	ikterische PTH		Zahl der Patienten Σ
	ja	%	
Rh+	65	5,6%	1216
Rh-	11	4,5%	254
Σ	76	5,2%	1470

$$\chi^2_{v=1} = 0,44 \text{ n.s.}$$

Der χ^2 -Wert für dieses Beispiel testet die Nullhypothese, daß die ikterische PTH-Rate bei Patienten mit Rh+ und Rh- gleich sei. Es wird der χ^2 -Wert nach bekannten Formeln errechnet(17). Bleibt der berechnete χ^2 -Wert unter dem tabellierten χ^2 -Wert für eine Irrtumswahrscheinlichkeit α (z.B. $\alpha=5\%$), so ist die Wahrscheinlichkeit wie in unserem Beispiel, daß diese Verteilung auftritt, größer als 5%, die Nullhypothese muß angenommen werden, die Hepatitisrate ist unabhängig vom Rhesusfaktor.

Statistische Methodik

Übersteigt hingegen der berechnete χ^2 -Wert den tabellierten, so ist die Wahrscheinlichkeit, daß diese Verteilung auftritt kleiner als α , d.h. die Nullhypothese kann mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als α abgelehnt werden, die Hepatitisrate ist nicht unabhängig vom untersuchten Parameter.

Unter den Tabellen ist der berechnete χ^2 -Wert angegeben. Der Index ν bezeichnet die Zahl der Freiheitsgrade der Tabelle. Hinter dem Zahlenwert steht das Signifikanzniveau:

- n.s. : nicht signifikant, $\alpha > 5\%$
- * : signifikant, $\alpha < 5\%$
- ** : signifikant, $\alpha < 1\%$
- *** : signifikant, $\alpha < 0,1\%$

Abhängigkeit der ikterischen Posttransfusionshepatitis
von der Zahl der transfundierten Blutkonserven

Dazu haben wir unser Patientenkollektiv in 4 Gruppen unterteilt:

1. Patienten ohne Bluttransfusionen (Kontrollgruppe)
2. Patienten mit 1 - 3 Bluttransfusionen
3. Patienten mit 4 - 7 Bluttransfusionen
4. Patienten mit 8 und mehr Bluttransfusionen

Tabelle 2

Zahl der Blut- transfusionen pro Empfänger	ikterische Hepatitis			Zahl der Empfänger Σ
	ja	%	nein	
0	1	0,5%	201	202
1 - 3	22	2,7%	789	811
4 - 7	38	7,1%	501	539
≥ 8	16	13,3%	104	120
Σ	77	4,6%	1595	1672

$$\chi^2_{v=3} = 42,52 ***$$

Abhängigkeit der ikterischen Posttransfusionshepatitis
von der Zahl der transfundierten Blutkonserven

Ergebnis: Bei 202 Kontrollpatienten wurde 1 ikterische Hepatitis gefunden (0,5%). Von 1470 transfundierten Patienten erkrankten 76 an einer ikterischen Posttransfusionshepatitis (5,2%).

Aufgeschlüsselt nach Zahl der im Einzelfall gegebenen Blutkonserven zeigt sich eine signifikante Zunahme der ikterischen Posttransfusionshepatitis-Häufigkeit mit steigender Zahl von Transfusionen.

Die Prozentangaben dürfen allerdings noch nicht als Absolutwerte betrachtet werden, da sie bei Berücksichtigung weiterer Hepatitisparameter wie Herzlungenmaschine und Gerinnungsfördernde Substanzen stark modifiziert werden.

Bestätigende Literatur: (4,5,8,26,21,24).

Häufigkeit der ikterischen Posttransfusionshepatitis
bei Herzoperationen mit und ohne Herzlungenmaschine

Dazu haben wir unser Patientenkollektiv in 2 Gruppen unterteilt:

1. Patienten, die mit Herzlungenmaschine (HLM) operiert wurden
2. Patienten, die ohne Herzlungenmaschine operiert wurden
(unabhängig davon, ob mit oder ohne Bluttransfusionen,
bzw. Gerinnungsfördernden Substanzen)

Tabelle 3

	ikterische Hepatitis		Zahl der Patienten Σ
	ja	%	nein
mit HLM	73	5,9%	1175
ohne HLM	4	1,0%	420
Σ	77	4,6%	1595

$$\chi^2_{v=1} = 17,34 ***$$

Ergebnis: Die in dieser Tabelle signifikante Häufung der ikterischen Posttransfusionshepatitis bei Operationen mit Herzlungenmaschine (5,9%) gegenüber Operationen ohne Herzlungenmaschine (1,0%) muß erst durch weitere Aufschlüsselung mit Einbeziehung der Parameter Bluttransfusionen und Gerinnungsfördernde Substanzen untersucht werden.

Abhängigkeit der ikterischen Posttransfusionshepatitis
von Gerinnungsfördernden Substanzen

Dazu haben wir unser Patientenkollektiv in 2 Gruppen unterteilt:

1. Patienten mit Infusionen von Gerinnungsfördernden Substanzen (GFS), unabhängig von der Menge
2. Patienten ohne Gerinnungsfördernde Substanzen

Tabelle 4

	ikterische Hepatitis			Zahl der Patienten Σ
	ja	%	nein	
mit GFS	58	13,0%	387	445
ohne GFS	19	1,6%	1208	1227
Σ	77	4,6%	1595	1672

$$\chi^2_{v=1} = 98,05 ***$$

Ergebnis: Es zeigt sich eine hochsignifikante Häufung der ikterischen Posttransfusionshepatitis in der Gruppe mit Gerinnungsfördernden Substanzen (13,0%) gegenüber der Gruppe ohne Gerinnungsfördernde Substanzen (1,6%).

Synopsis der Posttransfusionshepatitis-Parameter:

Bluttransfusionen, Herzlungenmaschine und Gerinnungs-
fördernde Substanzen

Um die Wertigkeit dieser 3 Parameter genauer beurteilen zu können, haben wir folgende 3 Gruppen aus unserem Patientenkollektiv herausgezogen:

1. Patienten mit Bluttransfusionen (ohne Herzlungenmaschine operiert, keine Gerinnungsfördernden Substanzen)
Kurzbezeichnung dieser Gruppe: BLU
2. Patienten mit Bluttransfusionen und mit Herzlungenmaschine operiert (keine Gerinnungsfördernden Substanzen)
Kurzbezeichnung dieser Gruppe: BLU-HLM
3. Patienten mit Bluttransfusionen, mit Herzlungenmaschine operiert und mit Gerinnungsfördernden Substanzen infundiert
Kurzbezeichnung dieser Gruppe: BLU-HLM-GFS

Tabelle 5

	ikterische Posttransfusionshepatitis		Zahl der Patienten Σ
	ja	%	nein
BLU	4	1,3%	299
BLU-HLM	14	1,9%	711
BLU-HLM-GFS	58	13,5%	371
Σ	76	5,2%	1381

$$\chi^2_{v=2} = 84,96 * * *$$

Ergebnis:

303 Herzoperationen mit Bluttransfusionen, aber ohne Herzlungenmaschine (Gruppe BLU: 1,3% ikterische PTH) haben annähernd die gleiche Hepatitisrate wie 725 Herzoperationen mit Bluttransfusionen und mit Herzlungenmaschine (Gruppe BLU-HLM: 1,9% ikterische PTH).

Der χ^2 -Test zwischen diesen beiden Gruppen ergibt keinen signifikanten Unterschied: $\chi^2_{v=1} = 0,46$.

Das bedeutet, daß die Herzlungenmaschine keinen direkten Einfluß auf die Entstehung der Posttransfusionshepatitis hat. Bisherige Anschuldigungen an die Herzlungenmaschine (18,22), daß durch mechanische Zertrümmerung von Erythrozyten Virusmaterial freigesetzt werden würde, oder daß die Herzlungenmaschine wegen besonders unzugänglicher Stellen nicht immer ausreichend sterilisiert werden könne, müssen revidiert werden.

Der Hauptfaktor für die hohe Hepatitisfrequenz nach Herzoperationen ist nach unseren Ergebnissen zweifelsohne die zusätzliche Gabe Gerinnungsfördernder Substanzen. Mit 13,5% ikterische PTH unterscheidet sich die Gruppe BLU-HLM-GFS hochsignifikant von den Gruppen BLU-HLM (1,9% ikterische PTH) und BLU (1,3% ikterische PTH).

Bestätigt finden wir unser Ergebnis durch Wisch et al., der von 5000 Herzoperationen aus 14 Universitätskliniken Amerikas berichtete. Bei einem Durchschnitt von 7,7 Bluttransfusionen pro Patient fand er in 2,8% eine Hepatitis, bei zusätzlicher Gabe von Fibrinogen eine Hepatitisinzidenz von 19 %. (25).

Bei 1028 Herzoperationen (Zusammenfassung der Gruppen BLU und BLU-HLM) und einem Durchschnitt von 3,6 Bluttransfusionen pro Patient fanden wir in 1,8% eine Hepatitis, bei 429 Herzoperationen mit zusätzlicher Gabe von Gerinnungsfördernden Substanzen eine Hepatitisinzidenz von 13,5%.

Erklärung der hohen Hepatitisrate nach Herzoperationen mit extrakorporaler Zirkulation

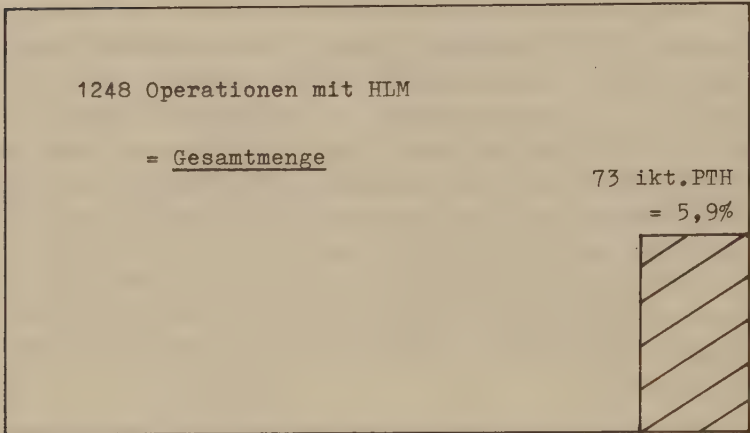
Die bisherige Anschauung, daß die Verwendung der Herzlungenmaschine bei Herzoperationen das Hepatitisrisiko direkt erhöhe, kommt folgendermaßen zustande:

Patienten, die Gerinnungsfördernde Substanzen erhielten, sind nach unseren Ergebnissen praktisch alle mit der Herzlungenmaschine operiert worden; sie sind also eine Teilmenge des Kollektives aller mit der Herzlungenmaschine operierten Patienten (siehe Abbildung 1). Berücksichtigt man die Gabe von Gerinnungsfördernden Substanzen nicht, so wird das hohe Hepatitisrisiko dieser Teilmenge (HLM-GFS) auf die Gesamtmenge (HLM) übertragen und führt dort zu hohen Hepatitiszahlen (wie z.B. in Tabelle 3), die bisher als direkte Wirkung der Herzlungenmaschine interpretiert wurden. (18,22).

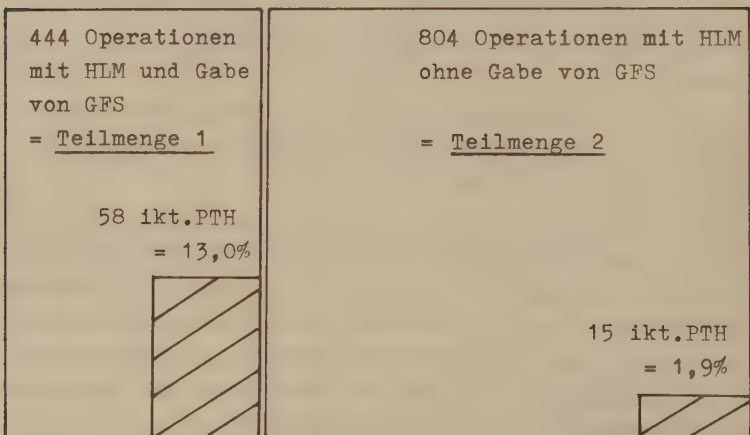
Hohe Hepatitisraten nach Herzoperationen mit extrakorporaler Zirkulation sind nach unseren Ergebnissen nicht auf eine direkte Wirkung der Herzlungenmaschine zurückzuführen, sondern beruhen indirekt darauf, daß es durch die Verwendung der Herzlungenmaschine mit Heparinisierung des Blutes gehäuft zu Teilhämolysen und Gerinnungsstörungen kommt (25,27), die Infusionen von Gerinnungsfördernden Substanzen notwendig machen. Erst diese Gabe von Gerinnungsfördernden Substanzen ist die Ursache der hohen Erkrankungsrate an Hepatitis. (siehe Abbildung 2)

Wurden in früheren Jahren bei vielen Herzoperationen mit extrakorporaler Zirkulation Gerinnungsfördernde Substanzen prophylaktisch gegeben, um Gerinnungsstörungen zu vermeiden, so ist dies heute wegen der dabei auftretenden hohen Hepatitisrate kontraindiziert. Durch spezielle Gerinnungsanalysen muß die hämorrhagische Diathese verifiziert und spezifisch behandelt werden.

Abbildung 1: Veranschaulichung der hohen ikterischen
Posttransfusionshepatitis-Rate nach
Herzoperationen mit Herzlungenmaschine



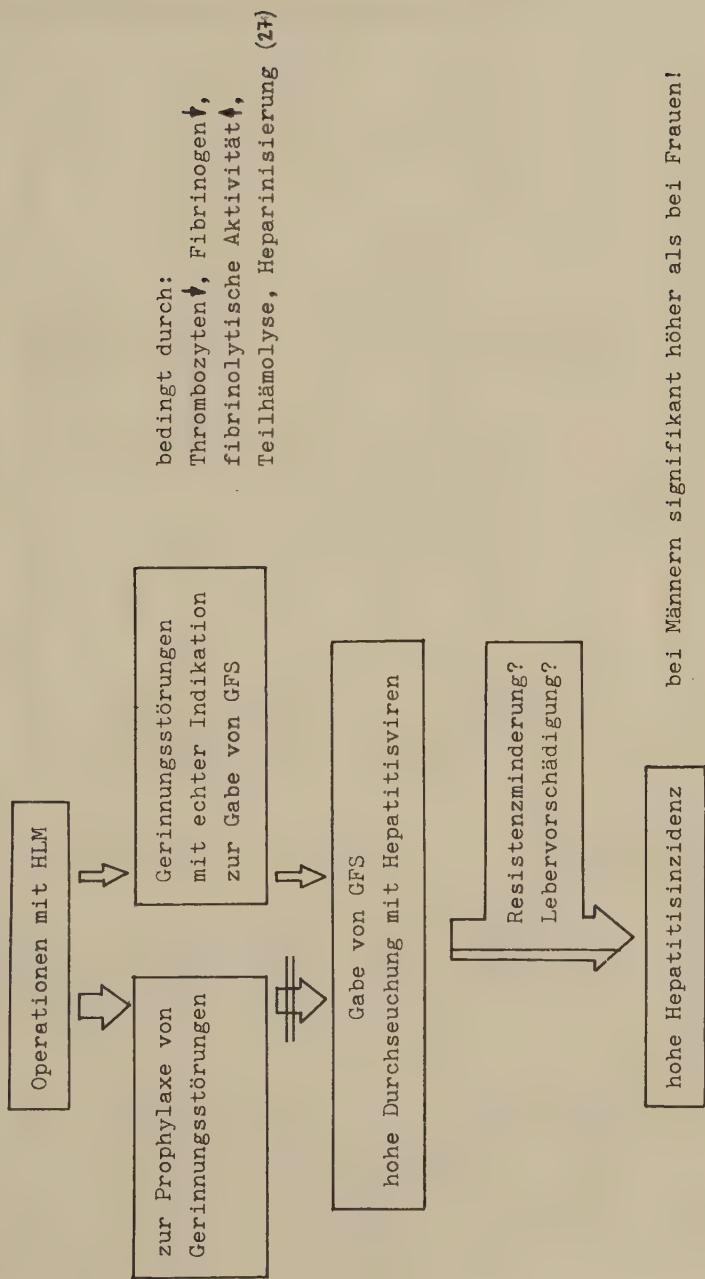
Die Gesamtmenge setzt sich aus zwei Teilmengen zusammen:



HLM = Herzlungenmaschine

GFS = Gerinnungsfördernde Substanzen

Abbildung 2: Formale Genese der Posttransfusionshepatitis durch Gerinnungsfördernde Substanzen bei Operationen mit extrakorporaler Zirkulation



Eine weitere Aufschlüsselung der 3 Gruppen von Tabelle 5 nach Zahl der Bluttransfusionen pro Patient zeigt:

Tabelle 6

Zahl der Blut- transfusionen pro Empfänger	Gruppe BLU				Gruppe BLU-HLM				Gruppe BLU-HLM-GFS			
	ikterische PTH		Σ		ikterische PTH		Σ		ikterische PTH		Σ	
	ja	%	nein		ja	%	nein		ja	%	nein	
1 - 3	1	0,5%	206	207	5	1,0%	490	495	16	15,1%	90	106
4 - 7	3	3,7%	79	82	7	3,4%	197	204	28	11,2%	221	249
≥ 8	0	0 %	14	14	2	7,7%	24	26	14	18,9%	60	74
Σ	4	1,3%	299	303	14	1,9%	711	725	58	13,5%	371	429

Graphische Darstellung der Ergebnisse von Tabelle 6

Abbildung 3

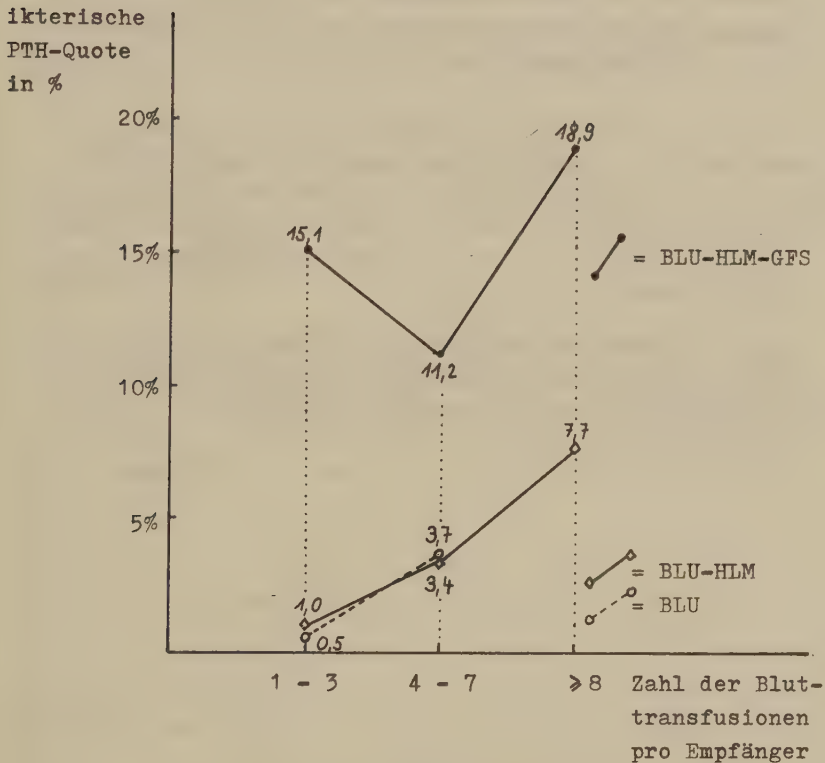


Abbildung 3 zeigt die Abhängigkeit der ikterischen Posttransfusionshepatitis-Quote von der Zahl der Bluttransfusionen unter Berücksichtigung der Parameter Herzlungenmaschine und Gerinnungsfördernde Substanzen.

Ergebnis: Mit Zunahme der im Einzelfall transfundierten Blutkonservenzahl nimmt in allen drei Gruppen die Häufigkeit der ikterischen Posttransfusionshepatitis zu. Der Knick in Kurve BLU-HLM-GFS muß angesichts der durch Aufschlüsselung dieses Kollektivs entstehenden relativ niedrigen

Zahlen als statistische Schwankung angesehen werden.

Extrapoliert man die Kurve BLU, so ist sie praktisch identisch mit der Kurve BLU-HLM. Dies bestätigt, daß die Verwendung der Herzlungenmaschine die Hepatitishäufigkeit nicht direkt beeinflußt.

Besonders auffallend ist jedoch, daß in der Gruppe BLU-HLM-GFS die ikterische Posttransfusionshepatitis-Quote bei 1-3 Bluttransfusionen pro Patient bereits 15,1% beträgt, also doppelt so hoch wie bei Massivtransfusionen (8 und mehr Bluttransfusionen pro Patient) der Gruppe BLU-HLM (7,7% ikt.PTH) ist.

Dies unterstreicht nochmals die herausragende Rolle kommerzieller Gerinnungsfördernder Substanzen als Ursache der hohen Hepatitisquote bei Herzoperationen.

(7,13,25; 2,23)

Häufigkeit der ikterischen Posttransfusionshepatitis
in Abhängigkeit von der Menge an infundierten
Gerinnungsfördernden Substanzen

Dazu haben wir alle Patienten, die Gerinnungsfördernde Substanzen (GFS) erhielten, in zwei Gruppen unterteilt:

1. Patienten mit 1-2 Einheiten GFS
2. Patienten mit 3 und mehr Einheiten GFS

Zur Definition einer Einheit GFS siehe Kapitel Methodik S.

Tabelle 7

Zahl der GFS- Einheiten pro Empfänger	ikterische Posttransfusionshepatitis		Zahl der Empfänger Σ
	ja	%	
1 - 2 E	32	11%	294
≥ 3 E	26	17%	151
Σ	58	13%	445

$$\chi^2_{v=1} = 3,53$$

Ergebnis: Schon in der Gruppe mit 1-2 Einheiten GFS zeigt sich eine hohe ikterische Hepatitisfrequenz von 11%, die bei Mehrfachinfusionen von 3 und mehr Einheiten GFS auf 17%, also deutlich ansteigt. Eine Signifikanz wurde bei einem $\chi^2_{1,1} = 3,53$ nur knapp verfehlt.

Am wichtigsten erscheint uns die Erkenntnis, daß schon geringe Mengen infundierter Gerinnungsfördernder Substanzen hohe ikterische Hepatitisquoten von über 10% bewirken.

Ikterische Posttransfusionshepatitis und Geschlecht

Da unser Patientenkollektiv praktisch zur Hälfte aus weiblichen und zur Hälfte aus männlichen Personen besteht, ist der Vergleich beider bezüglich der Häufigkeit der ikterischen Posttransfusionshepatitis besonders eindrucksvoll.

Tabelle 8

Geschlecht	ikterische Posttransfusionshepatitis			Zahl der Patienten Σ
	ja	%	nein	
♂	49	6,5%	711	760
♀	27	3,8%	683	710
Σ	76	5,2%	1394	1470

$$\chi^2_{v=1} = 5,24 *$$

Ergebnis: Bei männlichen Patienten zeigt sich eine signifikante Häufung der ikterischen Posttransfusionshepatitis gegenüber weiblichen Patienten.

Zur Erklärung bieten sich folgende Möglichkeiten an:

1. Daß das Männerkollektiv mehr Blut erhielt,
2. daß mehr männliche Patienten Gerinnungsfördernde Substanzen erhielten,
3. daß Männer eine geringere Resistenz gegenüber Hepatitisviren haben, möglicherweise im Sinne einer häufigeren Lebertorschädigung.

Diese Möglichkeiten werden auf den nächsten Seiten untersucht.

Ikterische Posttransfusionshepatitis und Geschlecht

ad 1) Untersuchung über die Zahl der Bluttransfusionen im männlichen und weiblichen Kollektiv und ihre Auswirkung auf die Hepatitisrate in beiden Gruppen.

Auf Seite 12 haben wir festgestellt, daß die Herzlungenmaschine keinen direkten Einfluß auf die Hepatitisfrequenz hat, sondern die Gerinnungsfördernden Substanzen das Entscheidende sind. Deshalb können wir die auf Seite definierten Gruppen BLU und BLU-HLM zu einer einzigen zusammenfassen. Das neue Kollektiv BLU+BLU-HLM umfaßt alle Patienten mit Bluttransfusionen, egal ob mit oder ohne Herzlungenmaschine operiert, aber ohne Gerinnungsfördernde Substanzen.

Eine Aufschlüsselung der Gruppe BLU+BLU-HLM nach Geschlecht mit zusätzlicher Angabe der Zahl der Transfusionen zeigt:

Tabelle 9

Geschlecht	ikterische PTH			Zahl der Patienten Σ	Zahl der Bluttransfusionen
	ja	%	nein		
♂	9	1,7%	511	520	1793
♀	9	1,8%	499	508	1481
Σ	18	1,8%	1010	1028	3274

$$\chi^2_{v=1} 0,00 \text{ n.s.}$$

Ergebnis:

1. Die ikterische Posttransfusionshepatitis ist bei beiden Geschlechtern gleich häufig. Das bedeutet: Sind nur Bluttransfusionen die Ursache einer ikterischen PTH, so kann kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der ikterischen PTH bei beiden Geschlechtern festgestellt werden. Bestätigende Literatur: (5,28).
2. Obwohl die männlichen Patienten rund 300 Blutkonserven mehr bekamen als die weiblichen, ist die Zahl der bei beiden beobachteten ikterischen Hepatitiden gleich. Dies ist darauf zurückzuführen, daß auf knapp 200 Blutkonserven nur 1 ikterische PTH kommt. (siehe Punkt 3.u.4.)
3. Auf 3274 transfundierte Blutkonserven kommen 18 ikterische Hepatitiden. Daraus läßt sich die Hepatitisrate pro 100 Blutkonserven berechnen:
Ikterische Hepatitis pro 100 Blutkonserven = 0,55
4. Berechnet man mit dieser ikterischen Hepatitisrate von 0,55 pro 100 Blutkonserven die Erwartungswerte der ikterischen PTH für das Männer- und Frauenkollektiv der Tabelle 9 aus der angegebenen Bluttransfusionszahl (= Blutkonservenzahl), so ergibt sich für das erste ein Erwartungswert von 9,9 , für das zweite ein Wert von 8,2. Die Beobachtungswerte der ikterischen PTH betragen in beiden Kollektiven 9 , stimmen also ziemlich gut mit den Erwartungswerten überein. Selbst wenn man die Erwartungswerte zugrunde legt, schlägt sich eine Differenz von 300 Blutkonserven zwischen zwei Kollektiven (siehe Punkt 2.) nur schwach auf die ikterischen Hepatitiszahlen durch.
5. Übertragung der gewonnenen Erkenntnisse auf das Gesamtkollektiv:
Das Gesamtkollektiv hat 5545 Bluttransfusionen erhalten. Berechnet man wie bei Punkt 4. den Erwartungswert der ikterischen PTH für das Gesamtkollektiv, so ergibt sich

ein Wert von 30,5. Das bedeutet, daß 31 ikter. PTH-Fälle sehr wahrscheinlich auf Bluttransfusionen zurückzuführen sind. Der Beobachtungswert im Gesamtkollektiv beträgt aber 76 ikterische Posttransfusionshepatitiden. Die Differenz zwischen Beobachtungswert 76 und Erwartungswert 31, das sind 45 ikterisch PTH ($\approx 60\%$), ist auf die Gabe von Gerinnungsfördernden Substanzen zurückzuführen.

6. Teilt man die 5545 Blutkonserven des Gesamtkollektivs nach Geschlecht auf, so ergeben sich 3115 im männlichen und 2540 im weiblichen Kollektiv. Die daraus berechneten Erwartungswerte der ikterischen PTH betragen für das erste 17 und für das zweite 14; die Beobachtungswerte sind 49 zu 27 (siehe Tabelle 8).

Wir sehen also, daß die unterschiedliche Zahl von Bluttransfusionen an den verschiedenen Hepatitishäufigkeiten bei beiden Geschlechtern nur minimal ursächlich beteiligt ist.

Ikterische Posttransfusionshepatitis und Geschlecht

ad 2) Untersuchung der Rolle Gerinnungsfördernder Substanzen für die unterschiedliche ikterische Hepatitisquote bei beiden Geschlechtern.

Dazu schlüsseln wir die auf Seite 11 definierte Gruppe BLU-HLM-GFS nach Geschlecht auf:

Tabelle 10

Geschlecht	ikterische Posttransfusionshepatitis		Zahl der ♂/♀ Patienten
	ja	%	nein Σ
♂	40	17,4%	190 230
♀	18	9,0%	181 199
Σ	58	13,5%	371 429

$$\chi^2_{v=1} = 6,36 *$$

Ergebnis:

Männliche Patienten zeigen eine signifikant höhere ikterische PTH-Frequenz als weibliche Patienten. Das bedeutet:

Die zusätzliche Gabe von Gerinnungsfördernden Substanzen (GFS) führt zu einem signifikant höheren ikterischen PTH-Risiko bei Männern gegenüber Frauen.

Berechnet man mit der für das ganze Kollektiv gültigen Hepatitisrate von 13,5% die Erwartungswerte der ikterischen PTH bei den einzelnen Geschlechtern, so ergibt sich für das männliche ein Erwartungswert von 31, für das weibliche

ein Wert von 27. Die Beobachtungswerte in gleicher Reihenfolge jedoch sind 40 und 18. Die hohen Unterschiede in der ikterischen PTH-Frequenz lassen sich also nicht dadurch erklären, daß 31 männliche Patienten mehr als weibliche Gerinnungsfördernde Substanzen erhielten.

Hinsichtlich der pro Person gegebenen Menge an GFS konnten wir ebenfalls keine Unterschiede zwischen beiden Kollektiven feststellen.

Wir nehmen daher eine geschlechtsspezifisch unterschiedliche Empfindlichkeit auf Gerinnungsfördernde Substanzen an. Dazu bietet sich folgende Erklärungsmöglichkeit an:

Gerinnungsfördernde Substanzen sind Blutderivate, die teils aus gepooltem Plasma gewonnen werden. Wird dabei Blut von nicht erfaßten Hepatitisvirusträgern mitverwendet, so kommt es durch das Pooling des Plasmas zu einer hohen Durchseuchung der Gerinnungsfördernden Substanzen. Durch die Verdünnung von infiziertem Plasma im Pool kann man trotz der Anreicherung in verschiedenen Fraktionen annehmen, daß die Infektiosität von GFS geringer ist als die von infizierten Blutkonserven, für die eine hohe Infektiosität nachgewiesen ist.(6).

Geringere Infektiosität als infizierte Blutkonserven, aber eine hohe Durchseuchung von Gerinnungsfördernden Substanzen in Verbindung mit einer häufigeren Resistenzminderung, (möglicherweise auf dem Boden einer häufigeren Leberschädigung), könnten als Ursache der höheren ikterischen PTH-Inzidenz im Männerkollektiv gegenüber dem Frauenkollektiv angenommen werden.

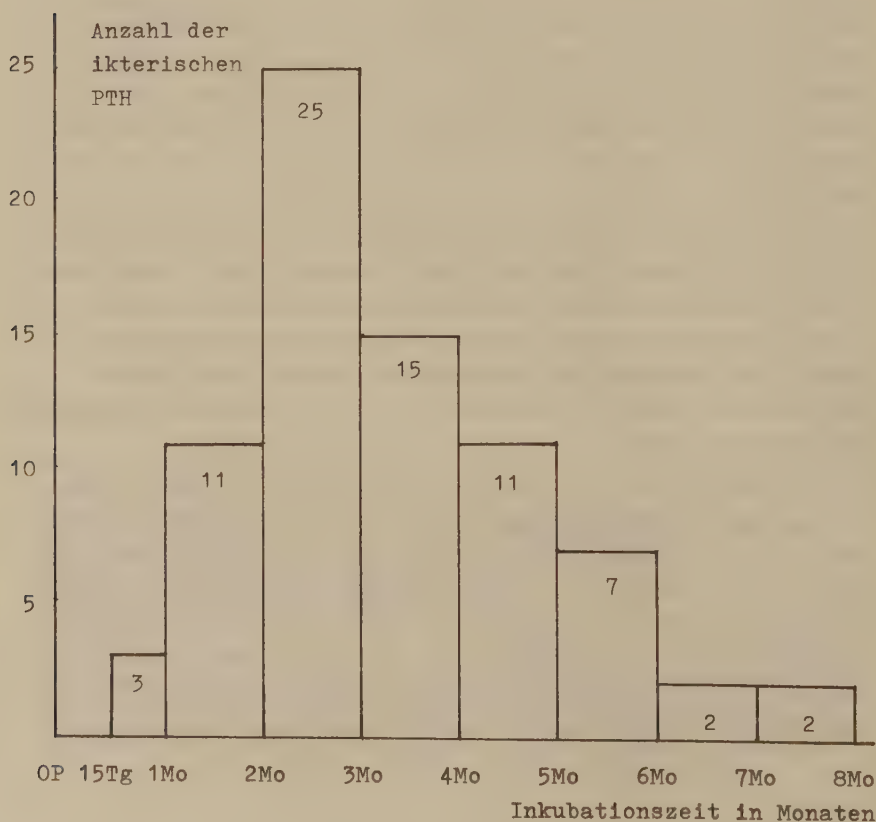
Dies steht nicht im Widerspruch dazu, daß in dem Kollektiv, in dem **nur** Bluttransfusionen als Ursache einer ikterischen PTH in Frage kommen, die ikterische PTH bei beiden Geschlechtern gleich häufig ist. Denn bei einer hohen Infektiosität der Blutkonserven kombiniert mit einer geringen Durchseuchung (bei uns 0,55 ikt.PTH auf 100 Blutkonserven) spielt der von uns postulierte Resistenzunterschied zwischen beiden Geschlechtern bezüglich der Manifestationsquote keine Rolle.

Inkubationszeit der ikterischen Posttransfusionshepatitis

Die Inkubationszeit der ikterischen PTH haben wir vom Operationstag bis zum ersten Auftreten einer Gelbsucht gerechnet und in Monaten angegeben. Eine genauere Angabe erschien uns deshalb nicht sinnvoll, weil

1. der Beginn auch einer ikterischen PTH bei katamnestischen Erhebungen nicht genau feststellbar ist,
2. das meiste Blut und die Gerinnungsfördernden Substanzen zwar am Operationstag gegeben wurden, aber auch hier eine Steuung von einer Woche, in wenigen Ausnahmen mehr, zu verzeichnen ist.

Abbildung 3 : Inkubationszeit von 76 ikterischen PTH



Inkubationszeit der Posttransfusionshepatitis

Tabelle 11: Klinisch wichtige Merkmale der Virushepatitis
A und B (verkürzt wiedergegeben aus (6))

	Hepatitis A	Hepatitis B
Eintrittspforte	oral und parenteral	oral und parenteral
Inkubationszeit	15 - 43 Tage	40 - 200 Tage

H.Deicher (6) schreibt dazu:"Beide Formen der Hepatitis können oral oder parenteral übertragen werden (11,12)(Tab.11), und die Analyse der Inkubationszeiten der Posttransfusionshepatitis (14) lehrt, daß auch die Hepatitis A als Posttransfusionshepatitis vorkommt. Der relativ höhere Anteil der Hepatitis B an der Posttransfusionshepatitis ist, wie neuere Untersuchungen zeigen, mit großer Wahrscheinlichkeit nur ein Spiegel der epidemiologischen Situation, da in der erwachsenen Bevölkerung die Hepatitis B im allgemeinen weit überwiegt, während die Hepatitis A besonders im ersten Lebensjahrzehnt vorkommt und später nur einen kleinen Anteil der insgesamt auftretenden Hepatitiden ausmacht."

Goldfield et al.(9) zeigten bei 130 Fällen von Posttransfusionshepatitiden, daß $\frac{2}{3}$ der PTH vom Typ B waren und $\frac{1}{3}$ vom Typ A.

Die Analyse unserer Inkubationszeiten ergibt danach maximal 14 (18%) Posttransfusionshepatitiden vom Typ A und 62 (82%) vom Typ B.

Ikterische Posttransfusionshepatitis und Alter

Tabelle 12

Alter der Patienten	ikterische PTH		Zahl der Patienten Σ	Zahl der Patienten mit GFS in %
	ja	nein		
bis 14J	6 1,9%	311	317	28%
15 - 29J	13 7,2%	167	180	37%
30 - 39J	19 7,2%	245	264	35%
40 - 49J	23 5,8%	377	400	30%
50 - 59J	14 5,5%	239	253	25%
60 - 69J	1 1,8%	54	55	18%
70J und älter	0 0%	1	1	0%
Σ	76 5,2%	1394	1470	30%

Patienten, die weder Bluttransfusionen noch Gerinnungsfördernde Substanzen erhielten, sind in der Tabelle nicht enthalten.

Zahl der Patienten mit GFS in % bedeutet am Beispiel der Gruppe bis 14Jahren, daß 28% der 317 Kinder, das sind 90, Gerinnungsfördernde Substanzen erhielten.

Ergebnis:

1. Auffallend ist die niedrige ikterische PTH-Quote bei Kindern bis 14 Jahre von 1,9% und bei Erwachsenen über 60 Jahre von 1,8%. In den Altersgruppen zwischen 15 und 60 Jahren besteht eine relativ geringe Schwankungsbreite der ikterischen PTH-Quote von 7,2% bis 5,5%.
2. Die prozentuale Häufigkeit Gerinnungsfördernder Substanzen (siehe rechte Spalte von Tabelle 12) in den einzelnen Altersgruppen ist mit der dort gefundenen ikterischen PTH-Quote korreliert, mit den Kindern bis 14 Jahre als Ausnahme. Wo die meisten Patienten Gerinnungsfördernde Substanzen erhielten, findet sich auch die höchste ikterische PTH-Quote und umgekehrt, mit Ausnahme bei den Kindern bis 14 Jahren.

So erklärt sich die niedrige PTH-Quote bei Erwachsenen über 60 durch die geringe Zahl Gerinnungsfördernder Substanzen (18%), zum anderen durch die kleine Fallzahl von 55, die eindeutige Aussagen nicht erlaubt.

Bei Kindern bis 14 Jahren ist die ikterische PTH-Quote trotz der Häufigkeit Gerinnungsfördernder Substanzen von 28% mit 1,9% erstaunlich niedrig, verglichen mit der Altersgruppe 50-59 Jahre, die in 25% Gerinnungsfördernde Substanzen erhielt und eine PTH-Quote von 5,5% aufweist. Daß diese Kinder entscheidend weniger Bluttransfusionen erhielten, konnten wir ausschließen. Auskunft darüber, ob die Gesamtzahl der Hepatitisserkrankungen bei Kindern geringer ist als bei Erwachsenen, können nur prospektive Studien geben, die anikterische Hepatitiden miterfassen.

Nach den Ergebnissen von Schlaak ist die Erkrankungsfrequenz bei Erwachsenen und Kindern gleich, jedoch wurde bei 90% der erkrankten Kinder nur ein anikterischer Verlauf festgestellt. Im Krankengut von Rodewald traten keine ikterischen Hepatitiden bei Kindern auf (20).

Ikterische Posttransfusionshepatitis bei verschiedenen Herzoperationen

In diesem Kapitel untersuchen wir die an der chirurgischen Universitätsklinik Erlangen beobachtete hohe Hepatitisfrequenz nach prothetischem Herzklappenersatz und relativ niedrige bei Herzoperationen infolge Coronarer Herzerkrankungen.

Dazu teilen wir das Gesamtkollektiv in drei Operationsgruppen ein:

1. Prothetischer Klappenersatz (Kurzbezeichnung: KE)
(Mitral-, Aorten-, Trikuspidal- und Mehrfachklappenersatz)
2. Operationen infolge Coronarer Herzkrankheiten (Kurzbez.: C)
(Vineberg-Op., Aortocoronare-Bypass, Aneurysma-Resektion)
3. Übrige herzchirurgische Eingriffe (Kurzbezeichnung: R)
(ASD-, VSD-Verschluß, Kommissurotomien, Fallot-Korrektur, Pulmonary-Banding, Cooley-Anastomose, Ductus-Botalli-Unterbindungen, Aortenisthmusstenosen-Resektion, Desobliterationen von Panzerherzen usw.)

Patienten, die weder Blut noch Gerinnungsfördernde Substanzen erhielten bleiben unberücksichtigt.

Tabelle 13: Häufigkeit der ikterischen Posttransfusionshepatitis bei verschiedenen Herzoperationen

Operations- Gruppen	ikterische Posttransfusionshepatitis			Zahl der Operationen Σ
	ja	%	nein	
KE	32	7,1%	419	451
C	10	4,0%	241	251
R	34	4,6%	734	768
Σ	76	5,2%	1394	1470

$$\chi^2_{v,2} = 4,99 \text{ n.s.}$$

Ergebnis: siehe nächste Seite

Ikterische Posttransfusionshepatitis bei verschiedenen Herzoperationen

Ergebnis: Es zeigt sich auch bei unserer Untersuchung eine zwar nicht signifikante, aber doch deutlich höhere ikterische PTH-Rate von 7,1% nach prothetischem Herzklappenersatz gegenüber den beiden anderen Operationsgruppen mit einer ikterischen PTH-Rate von 4,0% und 4,6%.

Eine Erklärung dafür, aufgrund unserer bisherigen Ergebnisse, veranschaulicht Tabelle 14.

Tabelle 14: Gegenüberstellung von Hepatitisparametern und der prozentualen ikterischen PTH-Rate in den verschiedenen Operationsgruppen

Operationsgruppen	ikterische PTH-Rate in %	Zahl der Patienten mit GFS in %	durchschnittliche Zahl der Bluttransfusionen pro Patient	Zahl der Operationen mit HLM in %	Zahl der weiblichen Pat. in %	Zahl der Kinder bis 14J in %
KE	7,1%	35%	4,1	100%	50%	0%
C	4,0%	18%	4,4	46%	8%	0%
R	4,6%	30%	3,5	78%	61%	26%

Ergebnis:

1. Von den Hepatitisparametern korreliert die prozentuale Häufigkeit Gerinnungsfördernder Substanzen noch am besten mit der ikterischen PTH-Rate in den einzelnen Operationsgruppen. Die in der Operationsgruppe R, trotz der hohen Patientenzahl von 30% mit Gerinnungsfördernden Substanzen, relativ niedrige ikterische PTH-Rate kann nicht allein durch die geringere Zahl von Bluttrans-

fusionen erklärt werden, sondern durch den hohen Anteil weiblicher Patienten (61%), die nachweislich ein signifikant geringeres Hepatitisrisiko bei zusätzlicher Gabe von GFS haben als Männer (s.S.24) und durch die große Zahl von Kindern unter 14Jahren (26%), die ein sehr geringes ikterisches PTH-Risiko aufweisen (s.S.28).

2. In den drei Operationsgruppen korreliert die prozentuale Häufigkeit der Herzlungenmaschine auffallend gut mit der prozentualen Häufigkeit Gerinnungsfördernder Substanzen. Dies unterstreicht nochmals den Zusammenhang zwischen Operationen mit der Herzlungenmaschine und der Gabe Gerinnungsfördernder Substanzen, den wir auf Seite verdeutlicht haben.

Ikterische Posttransfusionshepatitis und Blutgruppen

Tabelle 15: Häufigkeit der ikterischen Posttransfusionshepatitis im ABO-System

Blutgruppen	ikterische Posttransfusionshepatitis			Zahl der Patienten Σ
	ja	%	nein	
A	36	5,4%	630	666
O	27	4,8%	534	561
B	6	3,6%	159	165
AB	7	9,0%	71	78
Σ	76	5,2%	1394	1470

$$\chi^2_{v=3} = 4,05 \text{ n.s.}$$

Ergebnis: Der Chi-Quadrat-Test ergibt keine signifikant höhere ikterische PTH-Rate bei einer der Blutgruppen des ABO-Systems. Die hohe ikterische PTH-Rate von 9% der Blutgruppe AB bei der geringen Fallzahl von 78 muß deshalb als Zufallswert interpretiert werden.

Signifikante Unterschiede der ikterischen PTH-Rate im Rh-System konnten wir ebenfalls ausschließen.

Blutgruppenverteilung unseres Krankengutes

Tabelle 16: Blutgruppenverteilung des ABO- und Rh-Systems
in drei Kollektiven

Blut- gruppen	1672 Herz-Op. d.chirurg.UK Erlangen	5930 Blutspen- der d.chirurg. UK Erlangen	Normalverteil- ung Mittel- europas
A	45,1%	41,8%	42,5%
O	38,1%	41,2%	37,0%
B	11,5%	11,6%	14,0%
AB	5,3%	5,4%	6,5%
Rh+	82,6%	82,9%	
Rh-	17,4%	17,1%	

Zieht man den Einzugsbereich der herzchirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Erlangen in Betracht, das sind Süd-deutschland und der Raum Frankfurt, so entspricht die Blut-gruppenverteilung unseres Krankengutes etwa der Normalver-teilung dieses Bereiches.

Häufigkeit der ikterischen Posttransfusionshepatitis
in den Jahren 1965 bis 1972

Tabelle 17:

Operations- jahr	ikterische Posttransfusionshepatitis		Zahl der Patienten Σ	
	ja	%		nein
1972	22	5,5%	377	399
1971	11	3,2%	332	343
1970	7	2,5%	275	282
1969	8	4,7%	161	169
1968	14	15 %	79	93
1967	6	8 %	65	71
1966	3	5 %	62	65
1965	5	10 %	43	48
Σ	76	5,2%	1394	1470

Ergebnis:

1. In dem Beobachtungszeitraum von 7 Jahren zeigen sich deutliche Schwankungen der ikterischen Posttransfusionshepatitis-Frequenz, mit Häufigkeitsgipfeln in den Jahren 65, 67 und 68.

2. Durch eine Vielzahl von Faktoren, die die PTH-Inzidenz der einzelnen Jahre beeinflussen, läßt sich retrospektiv keine genaue Klärung mehr vornehmen.

Folgende Faktoren müßten berücksichtigt werden:

- a) Unterschiedliche Infektiosität und Durchseuchung der Chargen Gerinnungsfördernder Substanzen.
- b) Unterschiedliche Anwendungshäufigkeit von Gerinnungsfördernden Substanzen.
- c) Die epidemiologische Situation von Hepatitis A und B im Blutspenderkollektiv.
- d) Unterschiedliche Anwendungshäufigkeit von Bluttransfusionen.

3. Vergleicht man den Mittelwert der ikterischen PTH-Rate der Jahre 65 bis 68 (= 10% ikt.PTH) mit dem der Jahre 69 bis 72 (= 4% ikt.PTH), so stellt man einen Rückgang um mehr als die Hälfte fest. Die durchschnittliche Zahl der pro Patient applizierten Blutkonserven sank in den beiden verglichenen Zeiträumen nur unwesentlich von 4,1 Blutkonserven in den Jahren 65 bis 68 auf 3,8 Blutkonserven von 69 bis 72.

Gerinnungsfördernde Substanzen wurden von 65 bis 68 durchschnittlich bei 42% der Patienten und häufig in Mengen von 3 und mehr Einheiten gegeben. Von 69 bis 72 hingegen erhielten durchschnittlich nur noch 23% der Patienten Gerinnungsfördernde Substanzen in Mengen von 1 bis 2 Einheiten, selten mehr.

Die Ursache der Senkung der ikterischen Posttransfusionshepatitis-Rate in den Jahren 69 bis 72 ist nicht durch eine Reduzierung der Bluttransfusionszahl, sondern durch eine strengere Indikationsstellung für die Gabe Gerinnungsfördernder Substanzen bedingt. Cohn-I-Fraktion, Fibrinogen, ACC 76 und Partieller Prothrombinkomplex wurden von 69 bis 72 nicht nur seltener, sondern auch in geringeren Mengen gegeben.

Zusammenfassung:

1. Das Krankengut umfaßt 1672 Patienten mit Herzoperationen in den Jahren von 1965 bis 1972.

2. Bei 77 Patienten, das sind 4,6%, trat eine ikterische Hepatitis auf.

3. Die Inkubationszeit der ikterischen Posttransfusionshepatitis schwankte zwischen 14 Tagen und 7 Monaten mit einem Maximum im 3. Monat. Nach der Inkubationszeit dürften 18% der Hepatitisfälle zur Virushepatitis A und 82% zum Typ B zu rechnen sein.

4. Die Posttransfusionshepatitisinzidenz nahm mit steigender Bluttransfusionszahl signifikant zu und hatte ihr Maximum bei Massivtransfusionen (8 und mehr Blutkonserven pro Patient).

5. 445 Patienten, die neben Blut mit gerinnungsfördernden Substanzen (Cohn-I-Fraktion, Fibrinogen, ACC 76, partieller Prothrombinkomplex) behandelt wurden, hatten eine hochsignifikant höhere ikterische Hepatitisrate von 13% (= 58 Hepatitisfälle), als 1227 Patienten, die keine gerinnungsfördernden Substanzen erhielten, mit 1,6% (= 19 Hepatitisfälle).

6. Die Herzlungenmaschine hat keinen direkten Einfluß auf die ikterische PTH-Rate.

303 Patienten mit Bluttransfusionen, die ohne Herzlungenmaschine operiert wurden, hatten mit 1,3% ikt.PTH (= 4 Hepatitisfälle) praktisch die gleiche Hepatitisrate wie 725 Patienten mit Bluttransfusionen, die mit Herzlungenmaschine operiert wurden, mit 1,9% ikt.PTH (= 14 Hepatitisfälle).

Hingegen stellten wir bei 429 Patienten mit Bluttransfusionen, die mit Herzlungenmaschine operiert wurden und zusätzlich gerinnungsfördernde Substanzen erhielten, eine ikterische PTH-Quote von 13,5% fest (= 58 Hepatitisfälle).

Für die hohen ikterischen Hepatitisraten nach Herzoperationen mit extrakorporaler Zirkulation ist nicht, wie bisher vermutet, die Herzlungenmaschine ursächlich verantwortlich, sondern ausschließlich die Gabe gerinnungsfördernder Substanzen.

7. Bereits kleine Mengen (1-2 Einheiten) gerinnungsfördernder Substanzen zusätzlich zu Bluttransfusionen bewirken eine ikterische Hepatitisrate von über 10%.

8. Auf Grund dieser Ergebnisse ist die prophylaktische Gabe von gerinnungsfördernden Substanzen kontraindiziert. Derartige Präparate sollten nur gezielt bei verifizierten Gerinnungsstörungen verabreicht werden.

9. Auf 100 applizierte Blutkonserven kamen in unserem Krankengut 0,55 ikterische PTH-Fälle, bei den amerikanischen Autoren Allen: 1,2; Walsh: 0,97; Cohen and Dougherty: 0,83 und Grady und Chalmers: 0,06.(24).

10. Bei 1028 Patienten, die nur Bluttransfusionen erhielten, erkrankten Männer und Frauen gleich häufig an einer ikterischen PTH.

Bei 429 Patienten, die neben Bluttransfusionen noch gerinnungsfördernde Substanzen erhielten, erkrankten die Männer (17,4% ikt.PTH) signifikant häufiger an einer ikterischen PTH als Frauen (9% ikt.PTH).

11. Kinder bis 15 Jahre erkrankten in unserem Kollektiv mit 1,9% deutlich weniger an einer ikterischen PTH als die übrigen Altersgruppen mit 5,5% bis 7,2%.

12. Von den Blutgruppen des ABO- und Rh-Systems konnte keine signifikante Abhängigkeit der ikterischen PTH-Rate nachgewiesen werden.

13. Vergleicht man den Mittelwert der ikterischen PTH-Rate der Jahre 65 bis 68 (= 10% ikt.PTH) mit dem der Jahre 69 bis 72 (= 4% ikt.PTH), so stellt man einen Rückgang um mehr als die Hälfte fest.

Die durchschnittliche Zahl der pro Patient applizierten Blutkonserven sank in den verglichenen Zeiträumen nur unwesentlich von 4,1 Blutkonserven in den Jahren 65 bis 68 auf 3,8 Blutkonserven von 69 bis 72.

Gerinnungsfördernde Substanzen wurden von 65 bis 68 durchschnittlich bei 42% der Patienten und häufig in Mengen von 3 und mehr Einheiten gegeben. Von 69 bis 72 hingegen erhielten durchschnittlich nur noch 23% der Patienten gerinnungsfördernde Substanzen in Mengen von 1 bis 2 Einheiten, selten mehr.

Literaturverzeichnis:

- 1 ALLEN, J.G.: How to minimize risk of hepatitis from commercial blood. Laboratory Medicine 2:25 (1970).
- 2 ANDRASSY, K.; RITZ, E.; SANWALD, R.: Australia-Antigen-Nachweis in Fibrinogenkonzentraten und anderen gerinnungsaktiven Proteinen. Dtsch. med. Wschr. 95: 2467 (1970).
- 3 BUSCH, H.; VON EISENHARDT-ROTHER, B.; SASSE, U.K.: Hepatitis B und Blutübertragung - "Transfusionshepatitis" oder "Hospitalhepatitis"? Die Infusionstherapie 1/8:633 (1974).
- 4 CREUTZFELDT, W.: Die Transfusionshepatitis und ihre Verhütung. Internist 7:1 (1966).
- 5 CREUTZFELDT, W.; SEVERIDT, H.J.; SCHMITT, H.; GALLASCH, E.; ARNDT, H.; BRACHMANN, H.; SCHMIDT, G.; TSCHAEPE, U.: Untersuchungen über Häufigkeit und Verlauf der ikterischen und anikterischen Transfusionshepatitis. Dtsch. med. Wschr. 91:1813 (1966).
- 6 DEICHER, H.: Die Prophylaxe der Posttransfusionshepatitis. Thoraxchirurgie 21:363 (1973).
- 7 ESPMARK, A.: The risk of hepatitis when using blood and blood products. Läkartidningen 69: Suppl. 4:72 (1972).
- 8 GLINZ, W.; KNOBLAUCH, M.; ROTHLIN, M.: Häufigkeit und Verlauf der ikterischen und anikterischen Transfusionshepatitis. Eine prospektive Untersuchung nach Mehrfachtransfusionen bei Herz- und Gefäßoperationen. Helv. chir. Acta 39:303 (1972).

- 9 GOLDFIELD,M.; BILL,J.; BLACK,H.; PIZZUTI,W.; SZIHONGSE, S.: Hepatitis associated with the transfusion of HB-Ag-negative blood. (in 23).
- 10 GRADY,G.F.; BENNETT,A.E.J.: Risk of Posttransfusion Hepatitis in USA. J.Amer.Med.Ass. 220:692 (1972).
- 11 KRUGMANN,S.; GILES,J.P.: Viral hepatitis. New light on an old disease. J.Amer.Med.Ass. 212:1019 (1970).
- 12 LANGE,W.; KÖHLER,H.; APODACA,J.: Neuere Befunde zur Epidemiologie der Hepatitis und ihre Bedeutung für das Blutspendewesen. Der Krankenhausarzt 8 (1974).
- 13 LOCKEY,H.; COSSART,Y.; GONZALES-LAVIN,L.: Serum Hepatitis After Open-Heart Surgery. Thorax 28:188 (1973).
- 14 MOSLEY,J.W.; DULL,H.J.: Transfusion-Associated Viral-Hepatitis. Anesthesiology 27:409 (1966).
- 15 MOZEN,M.M.; SCHWEDER,D.D.; CABARRO,V.J.: Hepatitis-Associated Antigen in Blood Fractions. (in 23)
- 16 MÜLLER,R.; KRAMER,R.; WILLERS,H.; KNOCKE,K.W.; STANGEL,W.; DEICHER,H.; HOEPKEN,W.: An Epidemiological Study about Viral Hepatitis in the Region of Hannover. Erscheint in: Transmissible Disease and Blood Transfusion, Grune and Stratton, Washington-London.
- 17 Sachs,L.: Statistische Auswertungsmethoden, Springer, Berlin 1971.
- 18 SCHLAACK,M.; BERNHARD,A.; HELD,K.; JIPP,P.; SACHS,V.; SCHAEFER,J.: Zur Transfusionshepatitis nach Herzoperationen. Verh.dtsch.Ges.f.innere Med.77:1201 (1971).
- 20 SCHLAACK,M.: Podiumsdiskussion, Thoraxchir.21:369 (1973).

- 21 SCHRICKER, K.TH.; SUSZNER, H.: Hepatitisrisiko in Abhängigkeit von der Zahl der Transfusionseinheiten. Diagnostik 8:335 (1971).
- 22 SCHRICKER, K.TH.; EHLER, R.: Das Problem der Transfusionshepatitis bei den verschiedenen Operationen. Med.Welt 22(N.F.):999,1080 (1971).
- 23 VYAS, G.N.; PERKINS, H.A.; SCHMID, R.: Hepatitis and Blood Transfusion, Grune and Stratton, New York and London, (1972).
- 24 WALSH, J.H.; PURCELL, R.H.; MORROW, A.G.; CHANOCK, R.M.; SCHMIDT, R.J.: Posttransfusion Hepatitis After Open-Heart Operations. J.Amer.Med.Ass. 211:261 (1970).
- 25 WISH, N.; LITWAK, R.S.; LUCKBAN, S.B.; GLASS, J.L.: Hematological Complications of Open-Heart Surgery. The Amer.J.of Cardiology 31:282 (1973).
- 26 SCHLAACK, M.; BERNHARD, A.; LEHMANN, H.; SCHAEFER, J.: Hepatitismorbidität nach Herzoperationen. Thoraxchirurgie 20:411 (1972).
- 27 DEUTSCH, E.: Blutgerinnung und Operation, S.37, Urban u.Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1973).
- 28 SCHRICKER, K.TH.; RYBA, W.: Ikterische und anikterische Transfusionshepatitis. Fortschritte der Medizin 88, 35/36:1396 (1970).

Lebenslauf:

Name	Alfred, Konrad, <u>Thomas</u>
geboren	11. September 1949 in Nürnberg
Wohnort	8521 Rathsberg Schloßweg 1
Familienstand	seit 24. Mai 1974 verheiratet
Vater	Johann Thomas
Beruf	Dr.-Ingenieur
Mutter	Marga Thomas geb. Müller
Ehefrau	Charlotte Thomas geb. Beckh
Schulen	vier Jahre Volksschule, zehn Jahre den mathematisch-naturwissen- schaftlichen Zweig des Ohm-Gymnasiums; beide Schulen in Erlangen. Abitur am 28. Juni 1969
Universität	11 Semester an der Medizinischen Fakultät, bzw. im Fachbereich Medizin, der Friedrich- Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Vorphysikum am 6. Aug. 70, Physikum am 16. März 72 und das Staatsexamen am 1. Aug. 75 abgelegt.
besondere Leistungen	Am 4. Feb. 1966 Verleihung der Bayerischen Lebensrettungsmedaille durch Minister- präsident Alfons Goppel. Seit Studienbeginn Stipendiat der Studien- stiftung des Deutschen Volkes.

Buchdruck - Offsetdruck

Karl Döres, 852 Erlangen, Jägerstr. 3 · Tel. 2 15 21